

PREPARATION FOR EXTERNAL USE FOR SKIN**Publication number:** JP11100320**Publication date:** 1999-04-13**Inventor:** YAMAMOTO TSUKASA; MIYAMA TAKASHI**Applicant:** RISUBURAN KK**Classification:**

- International: A61K9/06; A61K8/00; A61K8/30; A61K8/36;
A61K8/365; A61K8/42; A61K8/44; A61K8/46;
A61K8/58; A61K8/64; A61K31/19; A61K31/191;
A61K31/66; A61K38/00; A61P17/00; A61P43/00;
A61Q19/00; A61K9/06; A61K8/00; A61K8/30;
A61K31/185; A61K31/66; A61K38/00; A61P17/00;
A61P43/00; A61Q19/00; (IPC1-7): A61K7/48; A61K7/00;
A61K9/06; A61K31/19; A61K31/66; A61K38/00

- European:**Application number:** JP19970263676 19970929**Priority number(s):** JP19970263676 19970929[Report a data error here](#)**Abstract of JP11100320**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a preparation keeping the skin healthy through keeping the epidermis layer dense and preventing intrusion of external irritation factors. **SOLUTION:** This preparation for external use for skin contains at least one kind of ingredient having epidermal transglutaminase activity promotive effect and selected from the group consisting of calcium pantetheinesulfonate, calcium pantothenate, calcium gluconate and calcium glycerophosphate, and at least one kind of another ingredient having sulfhydryl oxidase activity promotive effect and selected from the group consisting of calcium pantetheinesulfonate, glutathione, taurine (derivatives) and cystine (derivatives).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-100320

(43) 公開日 平成11年(1999) 4月13日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	F I
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48
7/00		7/00 C
9/06		9/06 G
31/19	A E D	31/19 A E D
31/66		31/66

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-263676	(71) 出願人	594169891 株式会社リスプラン 東京都港区南麻布2丁目12番7号
(22) 出願日	平成9年(1997) 9月29日	(72) 発明者	山本 司 東京都港区南麻布2丁目12番7号 株式会 社リスプラン内
		(72) 発明者	深山 喬 東京都港区南麻布2丁目12番7号 株式会 社リスプラン内
		(74) 代理人	弁理士 吉田 芳春

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚表皮層を緻密に保ち、外部刺激要因の侵入を防ぐことにより、皮膚を健常に保つ皮膚外用剤を得る。

【解決手段】 エピダーマルトランスグルタミナーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム及びグリセロリン酸カルシウムよりなる群から選ばれる1種以上と、スルフヒドリルオキシダーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、グルタチオン、タウリン又はその誘導体及びシスチン又はその誘導体よりなる群から選ばれる1種以上を含有する皮膚外用剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エピダーマルトランスグルタミナーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム及びグリセロリン酸カルシウムよりなる群から選ばれる1種以上を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 スルフヒドリルオキシダーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、グルタチオン、タウリン又はその誘導体及びシスチン又はその誘導体よりなる群から選ばれる1種以上を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項3】 更にグルコン酸銅を含有する請求項2記載の皮膚外用剤。

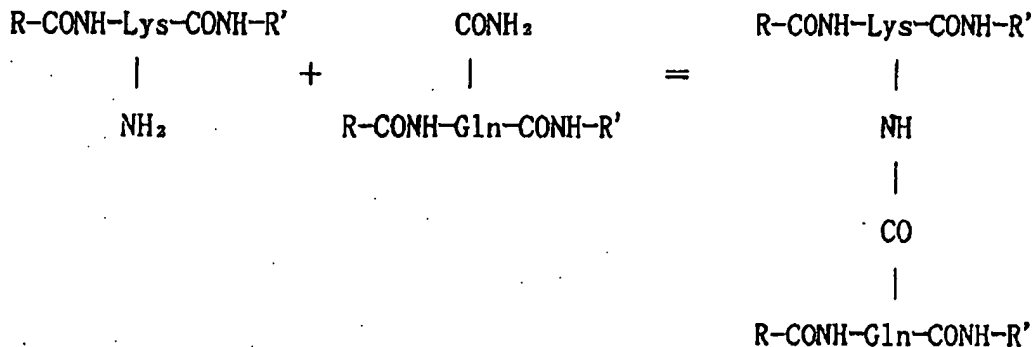
【請求項4】 エピダーマルトランスグルタミナーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム及びグリセロリン酸カルシウムよりなる群から選ばれる1種以上と、スルフヒドリルオキシダーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、グルタチオン、タウリン又はその誘導体及びシスチン又はその誘導体よりなる群から選ばれる1種以上を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項5】 更にグルコン酸銅を含有する請求項4記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚角質層を健常



【0005】また、ジスルフィド架橋は、下記式に示すとおり、ケラチン蛋白繊維のペプチド鎖中のシスチン残基のSH基と、隣接するペプチド鎖中のシスチン残基のSH基がスルフヒドリルオキシダーゼの作用によっ

化するとともに、皮膚の老化及びアトピー性皮膚炎等の皮膚不全の改善にも有効な皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚は、外部刺激を緩和し、水分等の体内成分の逸失を制御する働きをしており、皮下脂肪組織、真皮(300~2000μm)、表皮(100~300μm)及び角層(10~15μm)に分類される。そして表皮は、基底層、有棘層、顆粒層及び角質層から構成されている。基底層で分裂増殖した細胞は、有棘層、顆粒層を通過しながら分化して、強固な架橋結合を持ったケラチン蛋白繊維で構成された角質層となり、最終的には落屑するというような変化(ターンオーバー)を繰り返している。特に顆粒層では、細胞膜が肥厚して肥厚細胞膜を形成するとともに、カルシウム依存性のトランスグルタミナーゼや銅をコファクターとするスルフヒドリルオキシダーゼの活性化により、蛋白分子間にグルタミル-リジン架橋やジスルフィド架橋が形成されて、強靱なケラチン蛋白繊維で構成される角質層形成のもととなる。

【0003】ここでグルタミル-リジン架橋は、下記式に示すとおり、ケラチン蛋白繊維のペプチド鎖中のリジン残基のアミノ基と、隣接するペプチド鎖中のグルタミン残基の酸アミド基とがトランスグルタミナーゼの作用によって、γ-グルタミル-リジン-イソペプチドを形成して縮合する分子間架橋である。

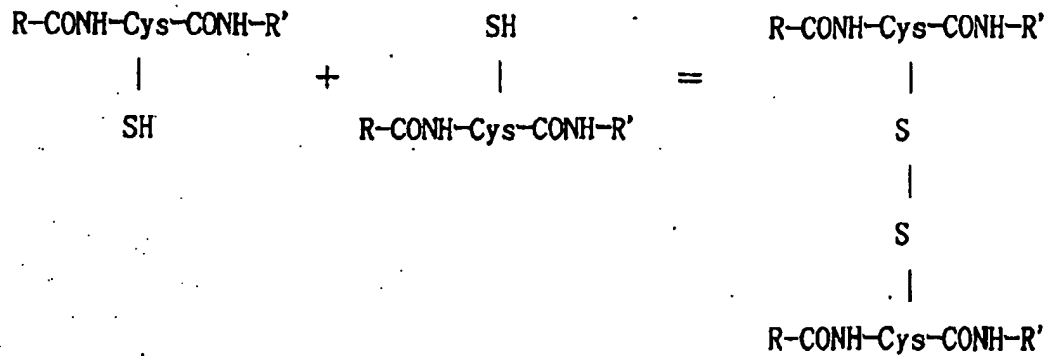
【0004】

【化1】

て、ジスルフィド結合を形成するものである。

【0006】

【化2】



【0007】このような表皮のターンオーバーのサイクルは、正常な皮膚では約4週間といわれており、一般に年齢とともに衰えて長くなる傾向にはある。しかし、一方では年齢に関係なく、擦る、掻く等の外部からの軽度な反復刺激によっても、更には住環境の恒温恒湿化によるダニの多発、食生活の変化による食品添加物の過剰摂取、窒素酸化物等による大気汚染等の要因による反復刺激によっても角化機能が亢進され、角質層が肥厚する場合も多い。この現象は表皮の防御機能の現れではあるが、肥厚化が早過ぎると角質層の強靱さのもととなるグルタミル-リジン架橋やジスルフィド架橋が十分に行われないため、角質層組織が粗膨化し、かえって感作性物質や有害微生物の侵入を許す結果となる。掻痒を伴う老人性乾皮症やアトピー性皮膚炎は、表皮組織でこのような悪循環を繰り返しているといえる。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】このような問題を解決する手段として、対症療法的に皮膚の乾燥を防ぎ、保湿機能を高める目的で、水溶性ポリマー、多価アルコール類、ヒアルロン酸等のムコ多糖類、セラミド等のラメラ構造を形成しやすい油脂類等を配合した外用剤が市販されている。これらの有効成分は、真皮まで達してその機能を発現できるものであるが、本来の皮膚組織特有の機能として、外部からの物質の侵入を防止する防御機能がこれら外用剤成分の真皮への侵入を阻止するため、有効性を発揮することができない。よって、上記問題点を十分に満足できる程度まで解決できるような外用剤は、いまだ開発されていないのが現状である。

【0009】そこで本発明は、従来の対症療法的な外用剤ではなく、表皮のケラチン蛋白繊維におけるグルタミル-リジン架橋やジスルフィド架橋を促進することにより、感作性物質や有害微生物等の皮膚に好ましくない外的刺激要因の侵入を防止できる皮膚外用剤を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記目的を達成するために鋭意研究の結果、まず、皮膚表面から近く、非常に薄い表皮層には水溶液等の形で外用による受動的な吸収が十分に認められるという点に着目した。そ

して、表皮層の目的域、即ち顆粒層に到達しやすい外用剤にケラチン蛋白繊維の架橋機能を有する酵素の活性を促進させる特定の物質を配合することにより、顆粒層の肥厚細胞膜等のケラチン蛋白繊維の分子間架橋を増進させ得るということを見出し、本発明を完成したものである。

【0011】即ち、本発明は、請求項1として、エビダーマルトランスグルタミナーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム及びグリセロリン酸カルシウムよりなる群から選ばれる1種以上を含有することを特徴とする皮膚外用剤を提供するものである。また、本発明は、請求項2として、スルフヒドリルオキシダーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、グルタチオン、タウリン又はその誘導体及びシスチン又はその誘導体よりなる群から選ばれる1種以上を含有することを特徴とする皮膚外用剤を提供するものである。また、本発明は、請求項3として、更にグルコン酸銅を含有する請求項2記載の皮膚外用剤を提供するものである。また、本発明は、請求項4として、エビダーマルトランスグルタミナーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム及びグリセロリン酸カルシウムよりなる群から選ばれる1種以上と、スルフヒドリルオキシダーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、グルタチオン、タウリン又はその誘導体及びシスチン又はその誘導体よりなる群から選ばれる1種以上を含有することを特徴とする皮膚外用剤を提供するものである。また、本発明は、請求項5として、更にグルコン酸銅を含有する請求項4記載の皮膚外用剤を提供するものである。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明の皮膚外用剤は、エビダーマルトランスグルタミナーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム及びグリセロリン酸カルシウムよりなる群から選ばれる1種又は2種以上を含有するものである。2種以上を組み合わせる場合の好ましい例としては、グルコン酸カルシウムとパンテテインスル

ホン酸カルシウムおよび／またはパントテン酸カルシウムの組み合わせを挙げることができる。なお、これらの成分のうち含硫成分には特有のメルカプタン臭の強いものが多いので、ジスルフィド化やアセチル化等の分子修飾により、臭気を軽減させることが好ましい。

【0013】これらの成分の配合量は、十分な酵素活性効果を付与するとともに、経済性を考慮し、原料に起因する好ましくない臭いの発生を防止するため、好ましくは0.001～20.0重量％であり、特に好ましくは0.05～5.0重量％である。

【0014】本発明の他の態様の皮膚外用剤は、スルフヒドリルオキシダーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、グルタチオン、タウリン又はその誘導体及びシスチン又はその誘導体よりなる群から選ばれる1種又は2種以上を含有するものである。2種以上を組み合わせる場合の好ましい例としては、酸化型グルタチオンとパンテテインスルホン酸カルシウムの組み合わせを挙げることができる。なお、これらの成分のうち含硫成分には特有のメルカプタン臭の強いものが多いので、ジスルフィド化やアセチル化等の分子修飾により、臭気を軽減させることが好ましい。

【0015】これらの成分の配合量は、十分な酵素活性効果を付与するとともに、経済性を考慮し、原料に起因する好ましくない臭いの発生を防止するため、好ましくは0.001～20.0重量％であり、特に好ましくは0.05～5.0重量％である。

【0016】また、この皮膚外用剤には、酵素活性をより促進させるため、更にグルコン酸銅を配合することができる。グルコン酸銅の配合量は、上記スルフヒドリルオキシダーゼの活性促進効果を有する成分に対して、好ましくは0.01～1.0重量％であり、特に好ましくは0.1～0.5重量％である。

【0017】本発明の他の態様の皮膚外用剤は、(a) エピダーマルトランスグルタミナーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム及びグリセロリン酸カルシウムよりなる群から選ばれる1種又は2種以上と、(b) スルフヒドリルオキシダーゼの活性促進効果を有するパンテテインスルホン酸カルシウム、グルタチオン、タウリン又はその誘導体及びシスチン又はその誘導体よりなる群から選ばれる1種又は2種以上を含有するものである。これらの成分のうち含硫成分には特有のメルカプタン臭の強いものが多いので、ジスルフィド化やアセチル化等の分子修飾により、臭気を軽減させることが好ましい。

【0018】ここで(a)成分と(b)成分との配合割合は、好ましくは(a)成分100重量部に対して(b)成分が1.0～20.0重量部であり、特に好ましくは5.0～10.0重量部である。

【0019】(a)成分及び(b)成分の合計配合量

は、十分な酵素活性効果を付与するとともに、経済性を考慮し、原料に起因する好ましくない臭いの発生を防止するため、好ましくは0.1～20.0重量％であり、特に好ましくは0.5～5.0重量％である。

【0020】また、この皮膚外用剤には、酵素活性をより促進させるため、更にグルコン酸銅を配合することができる。グルコン酸銅の配合量は、上記(b)成分のスルフヒドリルオキシダーゼの活性促進効果を有する成分に対して、好ましくは0.01～1.0重量％であり、特に好ましくは0.1～0.5重量％である。

【0021】本発明の皮膚外用剤には、上記した各成分のほかにも、通常皮膚外用剤に配合される成分として、保湿剤、紫外線防御剤、薬効剤を配合することができる。保湿剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、キトサン誘導体、糖類、水溶性ポリマー等を挙げることができる。紫外線防御剤としては、パラアミノ安息香酸誘導体、サリチル酸誘導体、桂皮酸誘導体、ウロカニン酸等の紫外線吸収剤、酸化チタン、酸化亜鉛、タルク等の紫外線散乱剤等を挙げることができる。薬効剤としては、軽度の炎症を静める目的のグリチルリチン酸誘導体、アラントイン等の消炎剤、皮膚常在菌の共生環境を整え、外来菌の異常増殖による感染症を防止するためのヒノキチオール、トリクロサン、ピオゾール、パラベン類等の抗菌剤、紫外線の過剰被曝により産生されたメラニン色素の退色やチロジナーゼ活性阻害を目的とするアスコルビン酸誘導体、コウジ酸、アルブチン酸誘導体等の美白剤、栄養補給、血行促進、 α -リダクターゼの制御を目的とした養毛剤成分、多様な目的で化粧品成分として汎用されているアロエ、センブリ、シコン、オウバク等の植物抽出成分を挙げることができる。

【0022】また、本発明の皮膚外用剤には、そのほかにも本発明の目的を損なわない量及び種類の油剤、界面活性剤、高分子化合物、酸化防止剤、金属イオン封鎖剤、色材、香料、pH調整剤、保存剤等を配合することができる。

【0023】本発明の皮膚外用剤は、化粧品、医薬部外品又は医薬品として広く使用することができ、その剤型も、化粧水、美容液、水性ジェル等のローション類から、乳液、クリーム、軟膏、油剤等の通常使用される外用剤としての剤型にすることができる。

【0024】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【0025】試験例1(ケラチン蛋白の架橋増加率)
市販のヒト頭髮毛束(中国よりの輸入品)を、5%ポリオキシエチレンラウリルエーテル水溶液で洗浄し、メタノールで脱脂したのち風乾したものを、アンモニア水で

pH9.5に調整した10%チオグリコール酸アンモニウム溶液で、24時間室温で浸漬して加水分解し、透析により精製し、さらに凍結乾燥して、試験試料としてのポリペプチドを得た。このペプチドをpH7.4リン酸緩衝液に溶解し、トランスグルタミナーゼ(EC2.3.2.13)を加えて架橋反応を行い、電気泳動法により分子量の差から、下記式より基準架橋率を求めた。以下に記

す各実施例の皮膚外用剤の本発明構成成分を添加して、架橋率を求めた結果では、基準架橋率に対して15~30%の架橋増加率を示し、本発明品の効果が確認された。

【0026】

【数1】

架橋後の平均分子量-架橋前の平均分子量

架橋率(%)= $\frac{\text{架橋後の平均分子量}-\text{架橋前の平均分子量}}{\text{架橋前の平均分子量}} \times 100$

架橋前の平均分子量

【0027】試験例2(有核率の測定)

パネラーに大きな損傷、苦痛を与えずに表皮層の健全度を知るには、テープストリッピング法により剥離細胞の有核率、細胞サイズ、重層剥離率が調査対象となるが、これらは比較的密接な相関関係があるので、以下に記す各実施例の皮膚外用剤の適用による有核率を測定した。テープストリッピング法により、測定部位の一定面積の表皮を剥離した。ただし、顆粒層まで剥離するため、剥離操作を数回繰り返した。この剥離操作に用いたテープ、接着剤及び皮脂を、クロロホルム：メタノール=2：1により除去した試料を凍結乾燥し、ゲンチアナ紫で染色処理したのち、顕微鏡下で有核率を計数し、次のようにランク分けした。この有核率は、ランク数が大き

い方が正常なケラチン化が進まず、表皮の異常度の高いことを示す。

【0028】

(ランク) (有核率%)

1	0~9.9
2	10.0~19.9
3	20.0~29.9
4	30.0~39.9
5	40.0~

【0029】実施例1

下記組成の化粧水(pH6.0)を常法により製造した。

(成分)

(配合量重量%)

(1) パンテテインスルホン酸カルシウム	0.1
(2) グリセリン	5.0
(3) エタノール	5.0
(4) ヒアルロン酸	0.05
(5) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5
(6) pH調整剤	適量
(7) 香料	適量
(8) 保存剤	適量
(9) 精製水	残量

【0030】実施例1の化粧水と、パンテテインスルホン酸カルシウムを含まないほかは同一組成の比較例1の化粧水をアトピー肌質又は乾燥肌質の25才から55才までの女性それぞれ30名ずつに、1か月間使用してもらった。その結果、実施例1の化粧水を使用したグループでは80%(24名)が官能評価による肌質の改善があったと認めた。これに対して比較例1の化粧水を使用したグループでは、肌質の改善があったと認めたものは17%(5名)であった。

【0031】前記パネラー全員に対し、官能試験実施直

(成分)

(配合量重量%)

(1) パントテン酸カルシウム	0.5
(2) 流動パラフィン	2.0
(3) スクワラン	3.0
(4) ポリオキシエチレンモノステアレート	1.0

前に試験例2に記載の方法で予め有核率の測定を行った。その結果、実施例グループ、比較例グループとも有核率の平均ランクは1.6であった。そして、官能試験終了後の有核率測定結果では、比較例1の化粧水使用グループの有核率平均ランクは1.4と僅かなランクアップに止まったのに対し、実施例1の化粧水使用グループの平均ランクは0.6と大幅にランクアップし、本発明の効果を明確に示した。

【0032】実施例2

下記組成の乳液(pH6.5)を常法により製造した。

(5) セスキオレイン酸ソルビタン	0.3
(6) カルボキシビニルポリマー	0.1
(7) pH調整剤	適量
(8) 香料	適量
(9) 保存剤	適量
(10) 精製水	残量

【0033】実施例2の乳液と、パントテン酸カルシウムを含まないほかは同一組成の比較例2の乳液を使用し、実施例1と同様の方法で官能試験をした。その結果、実施例2の乳液を使用したグループでは83%（25名）が官能評価による肌質の改善があったと認めた。これに対して比較例2の乳液を使用したグループでは、

肌質の改善があったと認めたものは20%（6名）であった。有核率の測定結果でも、実施例1及び比較例1とほぼ同様の結果が得られた。

【0034】実施例3

下記組成のクリーム（pH8.2）を常法により製造した。

(成分)	(配合量重量%)
(1) グルコン酸カルシウム	3.0
(2) ポリオキシエチレンモノステアレート	10.0
(3) モノステアリン酸グリセリン	5.0
(4) ミツロウ	1.0
(5) 流動パラフィン	5.0
(6) メチルポリシロキサン	4.0
(7) グリセリン	15.0
(8) pH調整剤	適量
(9) 香料	適量
(10) 保存剤	適量
(11) 精製水	残量

【0035】実施例3のクリームと、グルコン酸カルシウムを含まないほかは同一組成の比較例3のクリームを使用し、実施例1と同様の方法で官能試験をした。その結果、実施例3のクリームを使用したグループでは87%（26名）が官能評価による肌質の改善があったと認めた。これに対して比較例3のクリームを使用したグループでは、肌質の改善があったと認めたものは27%（8名）であった。有核有核率の測定結果でも、実施例1及び比較例1とほぼ同様の結果が得られた。

【0036】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤には、エビダーマルトランスグルタミナーゼの活性促進効果を有する成分又

はスルフヒドリルオキシダーゼの活性促進効果を有する成分が含有されている。このため、本発明の皮膚外用剤を塗布することにより、前記成分が表皮層に浸透し、前記酵素の活性を促進させる結果、表皮顆粒層の肥厚細胞膜等を構成するケラチン蛋白の分子間架橋が促進されるため、角質層を緻密に保つことができる。よって、様々な外部刺激要因から皮膚を保護することができる。に、保湿機能をも高め、皮膚を健全な状態に保つことができる。本発明の皮膚外用剤は、化粧品、医薬部外品として日常的に使用できるほか、各種皮膚疾患を有する患者を治療するための医薬品としても使用することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A61K 38/00

識別記号

ADA

FI

A61K 37/02

ADA